Faculté de médecine d'Alger
Module de génétique
Dr Boudiaf Benaferi R.

REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES

Introduction :

Les gènes d'un organisme vivant donné ne sont pas tous exprimés en même temps. Pour cela, il existe un phénomène qu'on retrouve aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes qui est la régulation de l'expression des gènes.

Chez les procaryotes cette régulation Permet l'adaptation de la cellule à son environnement immédiat. Chez les eucaryotes, la régulation permet l'expression spécifique des gènes de chaque type cellulaire bien que toutes les cellules ont le même patrimoine génétique.

Régulation de l'expression des gènes chez les procaryotes

Cette régulation peut s'effectuer au niveau de la transcription, de la traduction ou des deux.

Chez les Procaryotes les gènes sont groupés en unités fonctionnelles appelées OPERONS.

Chaque opéron comporte un nombre variable de gènes de structure appelés CISTRONS co- transcrits et co- régulés et des séquences d'ADN responsables de la régulation de cette transcription.

Il existe deux grands types d'opérons :

-les opérons inductibles: codent pour des enzymes de la voie catabolique (voie de dégradation).
exemple : opéron lactose.

-les opérons répressibles : codent pour les enzymes de la voie anabolique (biosynthèse).
exemple :opéron tryptophane.

On rappelle que chez la bactérie le but de la régulation et l'adaptation aux conditions nutritionnelles de la manière la plus économique possible.

1-Opéron lactose:(type de description de la régulation)

La première expérience qui a démontré l'existence de la régulation de l'expression génique est celle de l'opéron lactose qui a value le prix Nobel de médecine en 1965 à Jacob et Monod.

a- Description:

Il faut d'abord savoir que le développement d'Escherichia coli nécessite obligatoirement le glucose.

-dans un milieu de culture avec glucose → multiplication d'Escherichia coli.
-dans unmilieu de culture sans glucose → pas de multiplication d'Escherichia coli.
-dans un milieu de culture sans glucose avec lactose(dioside:glucose+galactose) → moment de latence puis multiplication d'Escherichia coli. La bactérie a utilisé le lactose comme source d'énergie.

b- Résultats et interprétation : ce phénomène d'adaptation a été possible grâce à l'expression de l'opéron lactose.

► Structure de l'opéron lactose :(schéma 1)

> Un promoteur en 5' des gènes de structures.
> Un opérateur.
> 3 gènes de structure représentés par:
-Le gène lac Z: qui code pour la bêta galactosidase qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose.
-le gène lac Y: qui code pour une pérméase qui permet le passage du lactose à travers la membrane cellulaire.
- le gène lac A: code pour la transacetylase.
> En 5' en amont du promoteur est situé le gène régulateur (gène I) qui code pour une protéine appelée REPRESSEUR.

►Fonction de l'opéron lactose:

Pour que l'ARN polymérase entame la transcription **deux conditions** sont essentielles:

-il faut que le répresseur ne soit pas lié à l'opérateur.

-il faut qu'un complexe CAP-AMPcyclique (catabolite gène activator protein) soit lié au promoteur.

1-En présence de glucose et absence de lactose:(schémas 2 et 3)

Les trois enzymes ne sont pas produites donc les gènes correspondants ne s'expriment pas, ils sont réprimés.

Le gène I code pour une protéine : le Represseur (tétramère) qui se lie à l'opérateur, ce qui empêche l'ARN polymérase (fixée au promoteur)de progresser pour effectuer la transcription.

2-En présence de lactose et absence de glucose :(schéma 1)

E.Coli doit synthétiser les enzymes qui hydrolysent le lactose.
Le lactose pénètre dans la cellule (grâce à un faible taux de pérméase présent dans la cellule). Il est transformé en allolactose qui a une infinité avec le répresseur.

En se liant à l'allolactose, le répresseur va changer de configuration spatiale et ne pourra plus se lier à l'opérateur ce qui permettra à l'ARN polymérase de progresser et d'entamer la transcription donc synthèse des enzymes.

Il faut savoir que l'absence de glucose entraîne l'accumulation d' AMPcyclique donc la fixation du complexe CAP-AMPc au promoteur.

Le lactose est INDUCTEUR.

3-En présence de glucose et de lactose:

E.Coli utilisé d'abord le glucose puis le lactose.

En présence de glucose la bactérie ne contient pas d'AMPcyclique. Quand le glucose est épuisé, la bactérie est privée de source d'énergie ,elle accumule l'AMPcyclique qui va se lier au CAP.
Le complexe va se lier à son tour au promoteur et l'ARN polymérase pourra effectuer la transcription.

Le represseur est un régulateur négatif.
Le complexe AMPc-CAP est un régulateur positif.

Tableau récapitulatif

Glucose	Lactose	Operon lactose
+	+	**Inactif carCAP non fixé au promoteur (pas d'AMPc).**
+	–	**Inactif car le represseur est fixé à l'opérateur et le CAP est non fixé au promoteur.**
–	–	**Inactif car le represseur est fixé à l'opérateur.**
–	+	**Actif car le represseur n'est pas fixé àl'opérateur et l'AMPc-CAP est fixé au promoteur.**

2-Opéron tryptophane: opérons répressible (schéma 4)

L'opéron tryptophane présente 5 gènes codants pour des enzymes impliquées dans la biosynthèse du tryptophane.

La transcription est régulée par le taux de tryptophane dans la cellule.

En amont des gènes de structure se trouve une séquence régulatrice codant pour un répresseur.

Si le tryptophane est présent dans la cellule ,il se fixe au répresseur qui est alors activé et peut se fixer à l'opérateur.Ce qui va empêcher l'ARNp d'effectuer la transcription.

Le tryptophane agit comme co-représseur; si le tryptophane est absent, le répresseur ne peut pas se fixer à l'opérateur donc la transcription a lieu.

Régulation de l’expression des gènes chez les eucaryotes

A/ Introduction:

La régulation précise de l’expression des gènes est indispensable à la production et au maintien des nombreux types cellulaires et tissulaires d’un organisme pluricellulaire.
Les cellules se différencient en types cellulaires précis grâce à des combinaisons de gènes exprimés et réprimés.

B/ Les différents niveaux de contrôle des gènes eucaryotes (schéma 5)

Il existe plusieurs niveaux de contrôle :

1-Au niveau de l'activation du gène :

Pour qu'un gène soit transcrit, il doit être activé.

Un gène activé est situé dans des régions non compactées de la chromatine (euchromatine).on les appelle régions sensibles ou hypersensibles.

L'autre condition pour que le gène soit transcrit ; il ne faut pas qu'il soit méthylée.

2- Régulation de la transcription :

Les principaux phénomènes de régulation concernent surtout cette étape.

La régulation concerne en général la phase d'initiation faisant intervenir les différents FACTEURS DE TRANSCRIPTION(d'initiation) qui se fixent à l'ADN et provoquent des effets NEGATIFS ou POSITIFS sur la transcription (suivant les besoins de la cellule concernées).

La transcription peut aussi être régulée par des signaux extracellulaires (hormones stéroïdes, thyroïdiennes…qui agissent au niveau des récepteurs nucléaires).

3-Controle de la maturation de l'ARNm :

Exemple : l'épissage alternatif de l'ARNm(schéma 6)

Grâce à l'épissage alternatif, un gène peut coder des protéines différentes (quoi que similaires).
Par exemple le transcrit primaire de la calcitonine (pré ARNm) contient 6 exons .il peut donner 2 ARNm matures différents :

-un ARNm mature qui contient les 4 premiers exons(exons :1,2,3,4) .il est produit dans la cellule thyroïdienne et donne la calcitonine.
-l'autre ARNm mature ne possède pas le quatrième exon (donc constitué des exons : 1, 2,3,5,6).il code une protéine proche de la calcitonine dans les cellules de l'hypothalamus(CGRP :calcitonin rene related product).

A coté de l'épissage alternatif il existe d'autres phénomènes qui interviennent dans la maturation de l'ARNm : différents sites promoteurs (voir TD), différents sites de polyadénilation, durée de vie de l'ARNm(dépend de la queue poly A,car plus elle est longue plus la durée de vie de l'ARNm est longue).

4-Controle de la traduction :(schéma 7)

Un exemple important est celui du gène de l'apolipoprotéine B impliqué dans le métabolisme des lipides. Il code pour une protéine de 4538 acides aminés : l'apolipoprotéine B. celle-ci est synthétisée dans le foie et sécrétée dans le sang , ou elle transporte les lipides.

Une forme apparentée mais plus courte que la protéine précédente :l'apo B- 48 (2153 acides aminés) est synthétisée dans l'intestin .le gène de l l'apolipoprotéine B est transcrit, puis une désaminase intestinale convertit la cytosine du codon 2158 CCA (codon glutamine) en uracile. Le codon glutamine se transforme en codon STOP (UAA), ce qui entraîne l'interruption de la traduction au niveau de ce codon.

5-Controle post traductionnel :

Il englobe les différents mécanismes qui sont mis en jeu dans la maturation et l'activation des protéines produites.(forme active ou inactive de la protéine selon les besoins de la cellule)

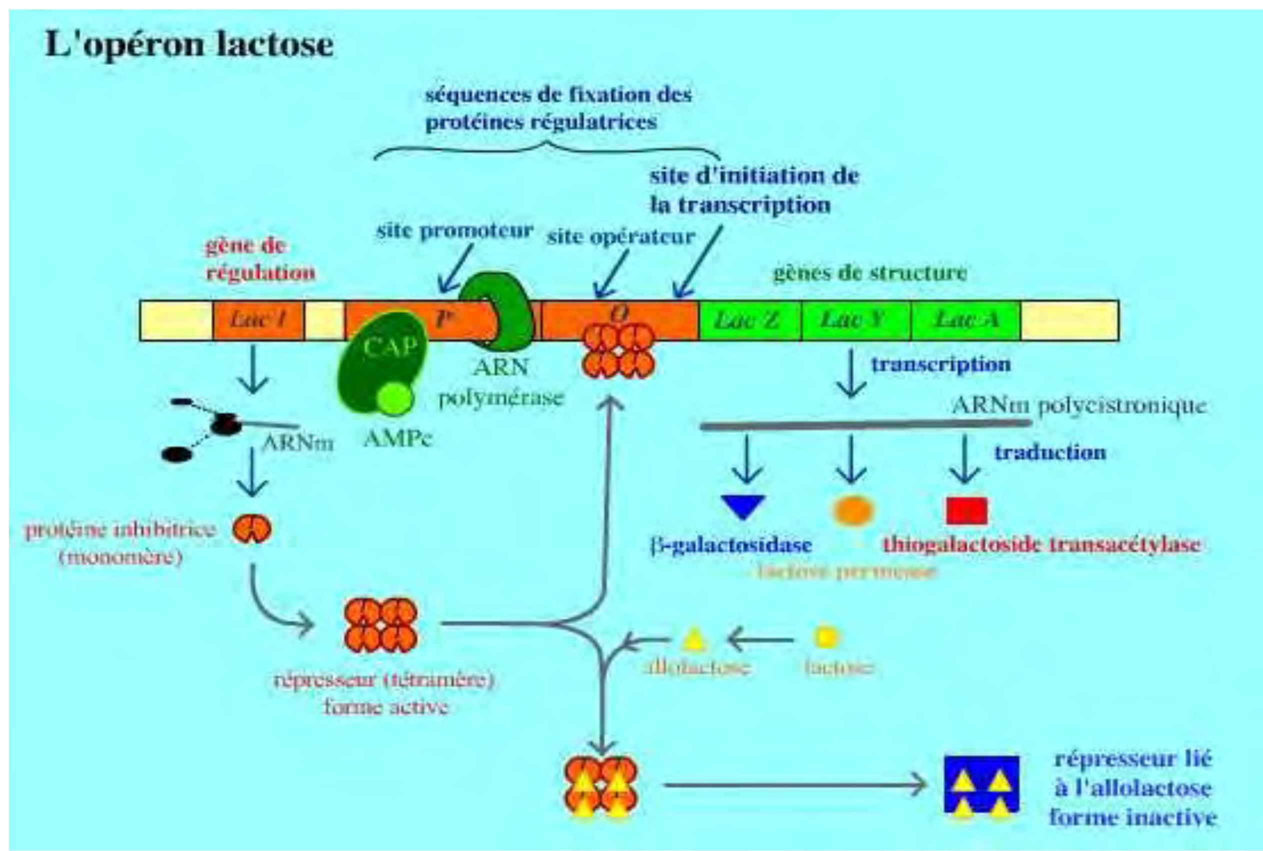


Schéma 1

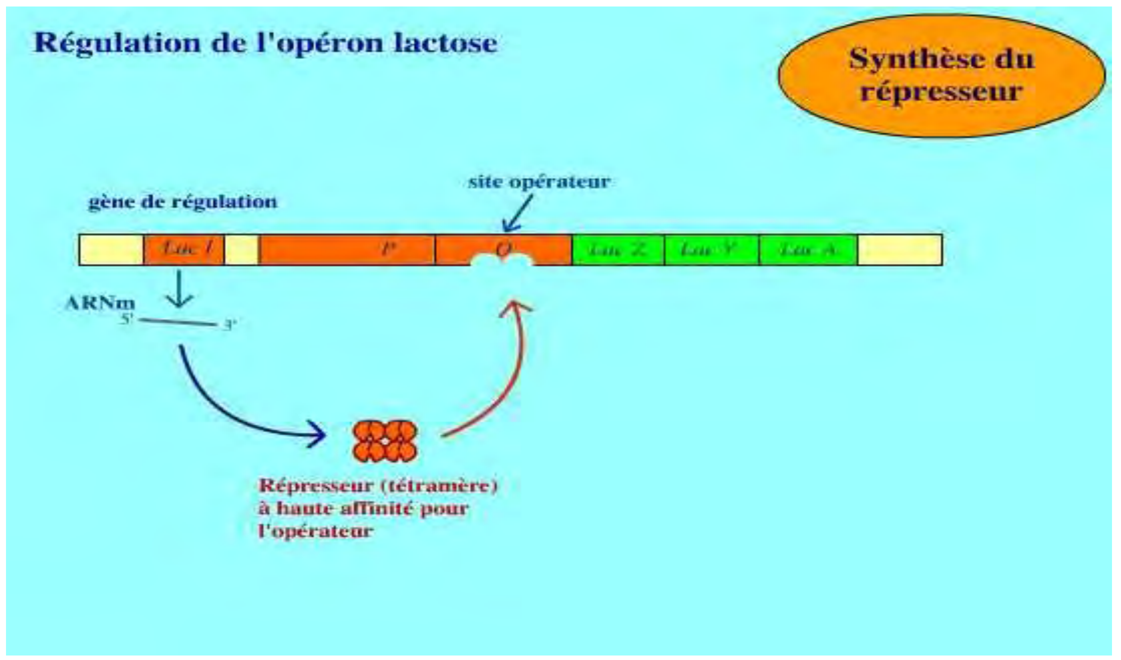


Schéma 2

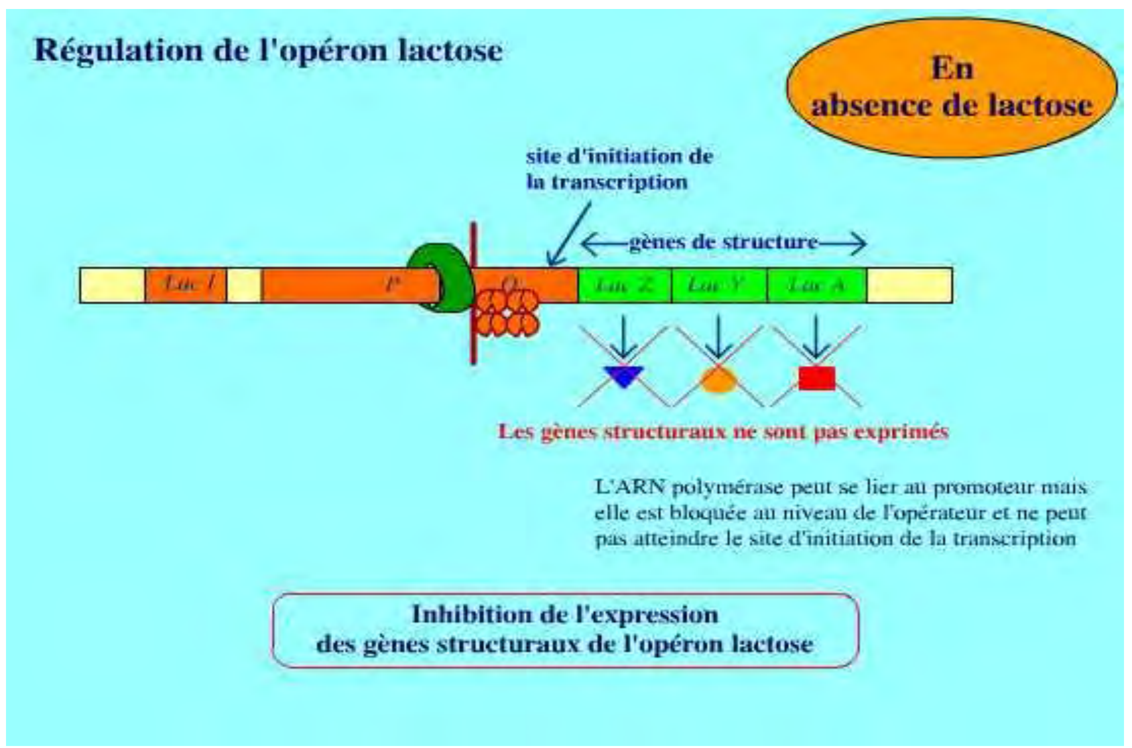


Schéma 3

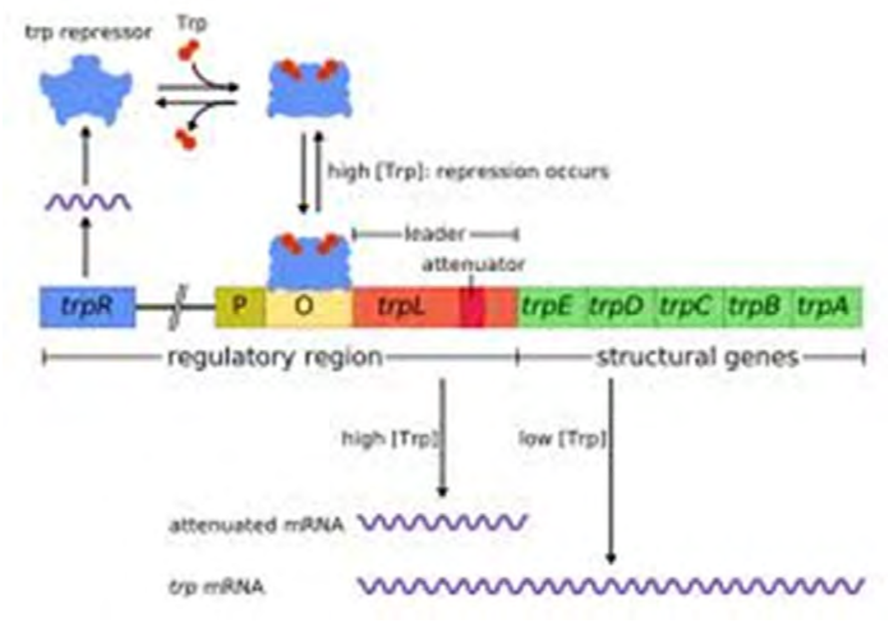


Schéma 4

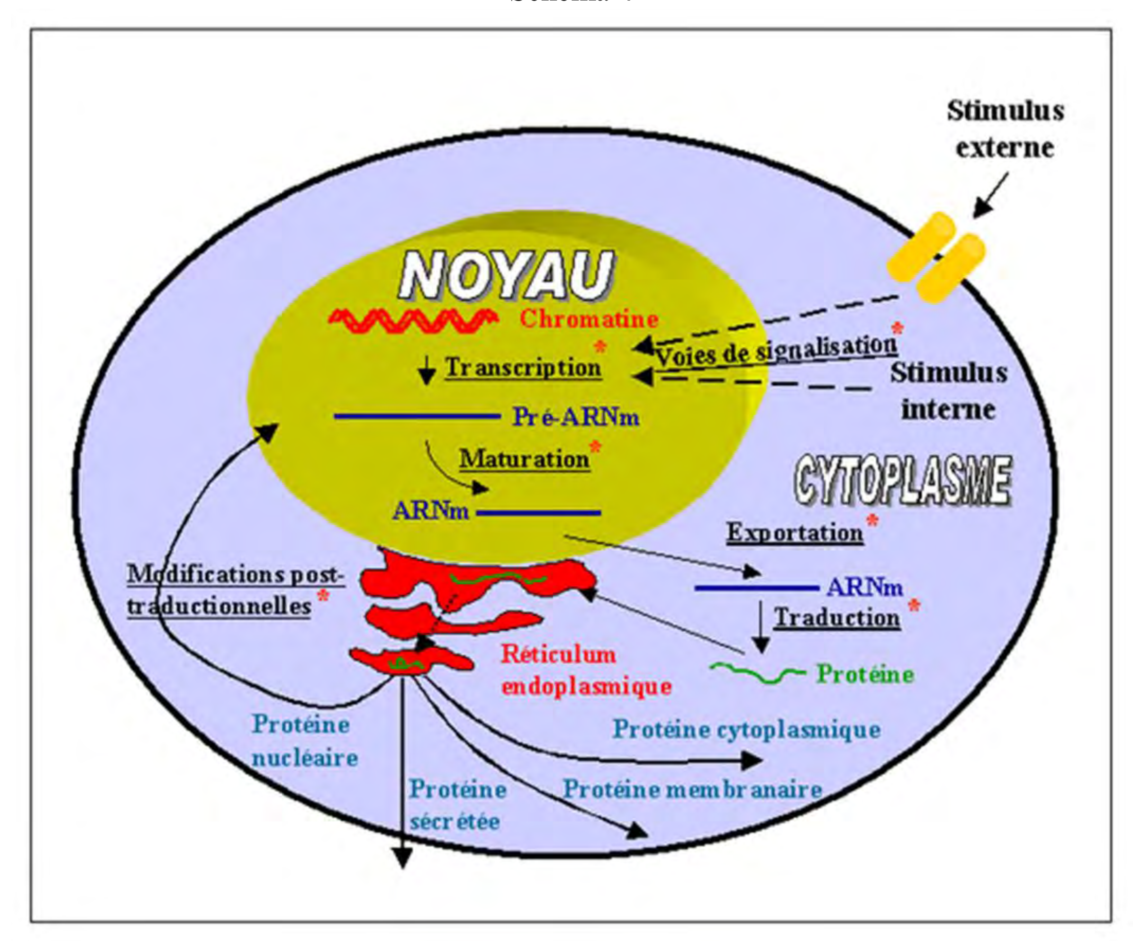


Schéma 5

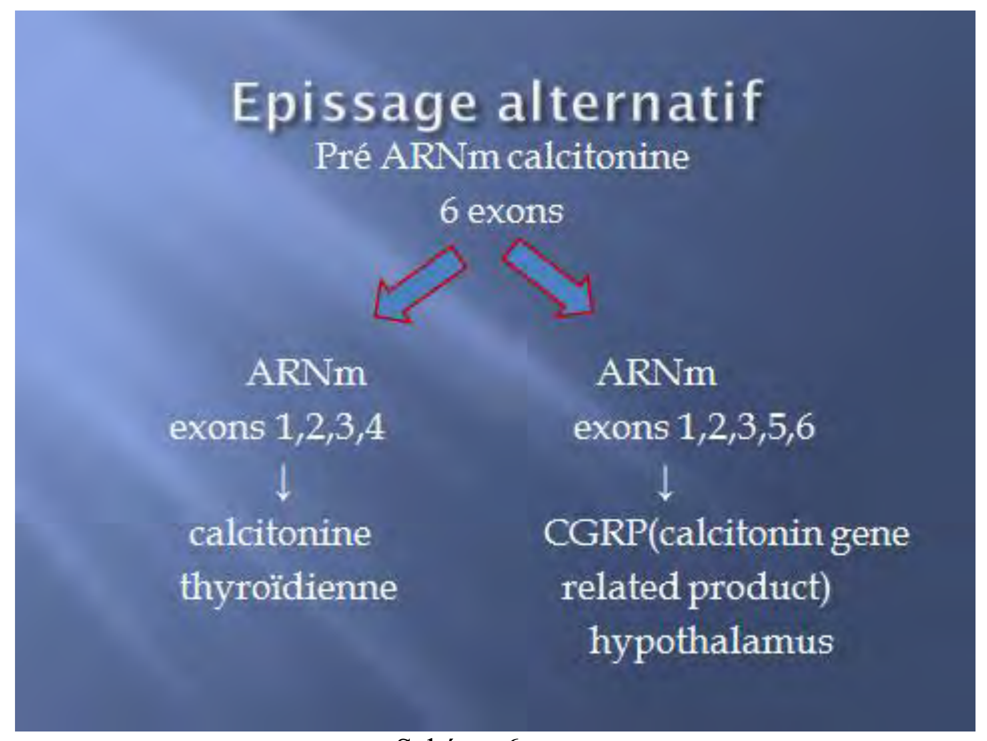


Schéma 6



Schéma 7